

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑪特許出願公開  
昭52—78866

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>  
C 07 D 327/04  
G 01 N 21/06

識別記号

③日本分類  
16 E 3  
113 A 31

庁内整理番号  
6804—44  
6807—49

④公開 昭和52年(1977)7月2日  
発明の数 2  
審査請求 有

(全 8 頁)

⑥オクタハロゲンフェノールスルホフタレイン、その製法、それを含有する蛋白質検出用診断剤

ドイツ連邦共和国マンハイム・ネツカラウ・イム・ゼンタイヒ 31

⑦特 願 昭51—27019

⑧出 願 昭51(1976)3月12日

優先権主張 ⑨1975年3月12日⑩西ドイツ国  
⑪P 2510633.6

⑫発 明 者 ヴァルター・リッターズドルフ  
ドイツ連邦共和国マンハイム・  
ヴァルトホーフ・カッセル・  
シュトラッセ6

同 ヴエルナー・ギユートライン

⑬出 願 人 ベーリンガー・マンハイム・ゲ  
ゼルシャフト・ミット・ベシユ  
レンクテル・ハフツング  
ドイツ連邦共和国マンハイム・  
ヴァルトホーフ・ザントホーフ  
エル・ストラッセ112—132

⑭代 理 人 弁護士 ローランド・ゾンデル  
ホフ 外1名

最終頁に続く

明 細 書

1 発明の名称

オクタハロゲンフェノールスルホフタレイン  
その製法、それを含有する蛋白質検出用診断剤

2 特許請求の範囲

1. オクタハロゲンフェノールスルホフタレイン。

2. 3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレインである、特許請求の範囲1項記載のオクタハロゲンフェノールスルホフタレイン。

3. 3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレインである、特許請求の範囲1項記載のオクタハロゲンフェノールスルホフタレイン。

4. 3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレインもしくは3', 3''-ジブロム-5', 5''-

ジクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレインを製造するために、公知方法で、相応する無水テトラハロゲンベンゾールスルホカルボン酸とフェノール又は2-ハロゲンフェノールとを反応させ、生じるフェノールスルホフタレインを塩素化もしくは臭素化することを特徴とする、オクタハロゲンフェノールスルホフタレインの製法。

5. オクタハロゲンスルホフタレインから選択した指示薬を含有し、少なくとも1種の、水と混じらない線状又は分枝鎖のポリブロビレングリコール(これはなお他の低級オキシアルキレン基を有していてもよい)を含有することを特徴とする、蛋白質誤差を有するpH-指示薬及び適当な緩衝物質で含浸されている吸収能のある担体よりなる、体液中の蛋白質を検出するための診断剤。

6. 指示薬として3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレインを含有する、特許

請求の範囲5項記載の診断剤。

7. 指示薬として3', 3"-ジブロム-5', 5"-ジクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレインを含有する、特許請求の範囲5項記載の診断剤。

8. 付加的に適当な湿潤剤、錯形成体、膨潤剤及び/又は粘機化剤を含有する、特許請求の範囲5項記載の診断剤。

9. 吸収性担体を差当り水からの緩衝物質で前含浸し、次いで残りの物質で有機溶剤から後含浸する、特許請求の範囲5項記載の診断剤の製法。

### 3 発明の詳細な説明

体液中に尿中の蛋白質の検出は、腎臓疾患の診断上重要である。従つて、尿中の蛋白質を検出測定するための迅速診断剤は、既に開発されている。この場合は大抵、緩衝物質及びいわゆる蛋白誤差-指示薬で含浸されている試験紙である。蛋白誤差-指示薬は、そのpK値が蛋白の存在で変動するpH-指示薬である。pK値が蛋白

質によつて移動する方向に応じて、緩衝液は、pK値の上又は下で、特に、指示薬の変色領域から僅かに外れたpH値に調節するはずである。蛋白質不含の尿中に浸漬する際に僅かに着色した形で存在し、蛋白質の存在で多かれ少なかれ、完全に指示薬が著るしく着色された形に変わり、これによつて敏感に変色するような指示薬が有利である。公知の蛋白誤差指示薬は、テトラブロムフエノールフタレインエチルエステル及びテトラブロムフエノールブルー(オクタブロムフエノールスルホフタレイン)である。文献中には、大抵は、添加物例えばアニオン性湿潤剤、染料、無機硫酸塩及び類似物を使用する点でのみ異なり、一般に敏感な蛋白質検出を行なう一連の蛋白質試験紙が記載されている。

しかしながら、すべての公知の試験紙は屢々尿中に存在する医薬例えばキニーネ、キニジン、レゾキン(Resochin)及び他の鹽素含有化合物の代謝物とも蛋白質と同様に反応する重大な欠点を有する。

従つて、本発明の課題は、これら鹽素含有化合物による障害が存在しないか又は無視しうる程度に少ない試験紙を、公知試験紙に比べて蛋白質に対する検出感度を低めることなく、製造することであつた。

この課題は、蛋白誤差を有するpH指示薬及び適当な緩衝物質で含浸された吸収能のある担体よりなる体液中の蛋白質を検出するための診断剤により解決され、これは、指示薬をオクタハロゲンスルホフタレインの群から選択し、少なくとも1種の水と混じらない線状又は分枝鎖のポリプロピレングリコール(これはなお他のオキシアルキレン基を有してよい)を含有することよりなる。

吸収能のある担体としては、殊に濾紙がこれに該当するが、繊維フリース、アスベスト又は類似のものもこれに該当する。

当該種類のポリプロピレングリコールは、特に、線状のポリプロピレングリコール又は、プロピレンオキシサイドとエチレンオキシサイド並び

に分枝した化合物とからのブロックポリマー(ここではプロピレンオキシサイドが多価のアルコール例えばトリメチロールプロパン、グリセリン又はペンタエリスリットに付加重合し、場合によりなおエチレンオキシサイドで変性されている)である。これらポリプロピレングリコールは、約500~10000の分子量を有する。

この種のポリプロピレングリコールは、公知であり、種々異なる方法で工業的に、例えば潤滑油、水力学液体、溶剤、ポリウレタン原料、湿潤剤等として使用される。

本発明の作用は、予想できなかつたし、意想外であつた。それというのも、この群の水溶性の代表的なもの、例えば分子量約400のポリプロピレングリコールは、この所望の意味では作用しないからである。

意外にも、所望の特性を有する試験紙は、本発明により、ポリプロピレングリコールを用い、オクタハロゲンスルホフタレインの群からの蛋白誤差指示薬のみを用いて実施できる。他の

使用可能の蛋白誤差指示薬例えばテトラブロムフェノールフタレインエチルエステルを用いると、望素塩基とは反応しないが、蛋白質との反応も同様に著しく弱められている試験紙が得られる。指示薬としては次のものがこれに該当する：

オクタブロムフェノールスルホフタレイン（テトラブロムフェノールブルー）、オクタクロルフェノールスルホフタレイン（テトラクロルフェノールブルー）並びに混合ハロゲン化物例えば3', 3'', 5', 5''-テトラブロムフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン、3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフェノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレイン及び3', 3''-ジクロル-5', 5''-ジブロムフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン。

最初の3種の化合物は文献公知であり、他の指示薬は新規であるが、公知方法により、例えば公知の無水テトラハロゲンベンゾールスルホ

カルボン酸とフェノール又は2-ハロゲンフェノールとのルイス酸もしくは塩化錫(Ⅳ)の存在での反応及び不活性有機溶剤での生じるフェノールスルホフタレインの塩素化又は臭素化により、例えば氷酢酸中での塩素もしくは臭素を用いて製造できる。

3', 3'', 5', 5''-位に4個の塩素原子を有する指示薬が特に優れている。それというのは、この除望素塩基による障害は、相応する臭素化された化合物におけるよりもなお弱いからである。

蛋白質試験紙は、できるだけ他のpH値を有する体液中に浸漬する際にも、pHを一定に保持する強い緩衝液を必要とし、従つて指示薬の変換は、明らかに蛋白質によるpK-値-移動に基づき、pH-値変化に基づくのではない。一般的に、スルホフタレイン-指示薬において緩衝液を指示薬のpH-変換領域より幾らか下のpH値に調節すると、指示薬は、完全に、僅かに着色した酸性形で存在する。緩衝液のpH-値を指

示薬の変換領域内にする際に、非常に少量の蛋白質濃度に対して良好な感度が得られる。しかしながら、更に、尿中に浸漬した後、指示薬の一部は既に交換し、負の色が少量の蛋白質着色と区別するのが困難である。

ところで、本発明のポリプロピレングリコールのもう1つの予想外の特性は、蛋白質に対する感度に対する影響を及ぼすことなしにこの当初指示薬変換を抑圧することである。

指示薬の変換領域とは、一般に純水中のpK-値より高いか又は低い各単位のpH領域である。本発明の蛋白質試験紙によつて、使用指示薬のpK-値より1.0単位低い～約0.5単位高いpH値を選択するのが有利である。これは3.5～4.0の付近にあるので、使用可能なpH値は約pH 2.5～約pH 4.5で充分である。より低い値では一般に、蛋白質反応を弱め、より高い値では、望素塩基及び正常尿との反応を強める。有利なpH値は、指示薬以外に、本発明のポリプロピレングリコールの種類及びその他

の試薬に依り決まり、簡単な系統的試験により容易に測定でき、この除緩衝液のpH値及び量は、指示薬が蛋白質不含の尿中に浸漬された後になお純粋な酸性色を示すように変化される。

緩衝液としては、前記領域で良好な緩衝能を有するものすべて、即ち例えばクエン酸、リンゴ酸、酒石酸等とこれらのアルカリ金属塩もしくはアンモニウム塩とからの混合物がこれに該当する。

本発明のポリプロピレングリコールが部分的に表面活性を有するとしても、良好な分配性に基づきなお慣用の界面活性剤を添加するのが有利である。ここで、特に、非イオン性の湿潤化剤殊にエトキシ化された脂肪アルコール及び1～4個のオキシエチレン基を有するフェノール類がこれに該当する。蛋白質反応を抑制する強酸性緩衝剤を用いて操作しない場合、アニオン性湿潤剤は望素塩基との反応を強め、カチオン性界面活性剤は、強い正の誤差指示反応をする。これらの双方の界面活性剤は従つて不適当

である。

もちろん、濡らした試験紙からの試薬の流失を遅らせることのできる膨潤剤又は粘稠化剤をも添加することができ、この際、場合によつては、これらが緩衝物質と相容性であるか否かを検査すべきである。例えばヒドロキシエチル-及びヒドロキシプロピルセルロースも効を奏する。

更に、試薬に、なお錯形成体、殊に硫酸マグネシウムを加えることもできる。

本発明によるポリプロピレングリコール並びに他の成分は、含液溶液100mlに対して次の量で使用される：

本発明のポリプロピレングリコール  
0.5～5g 有利に1～2g  
緩衝剤 10～30g 有利に15～20g  
指示薬 0.02～0.2g 有利に0.05～0.1g  
界面活性助剤 0.0～1.0g 有利に0.2～0.5g  
これら成分の溶剤としては、水中にすべての成分が溶ける低級アルコールとの混合物がこれ

に該当する。しかしながら差当り緩衝剤を水から前含浸し、次いで、残りの成分を有機溶液から後含浸することができる。

完成試験紙は、それ自体として使用できるか又は、公知方法で、グリップで挟むか又は有利にプラスチックと網目の細かい網との間に封入することができる。次に実施例につき本発明を詳説するが、この際望素塩基の影響に対する効果は、その着色がアルブミン5mgの含分（通常の析出の上限）を偽るキニーネの量を示すことにより説明される。即ち、この量が多い程、キニーネによる試験は少なく妨害される。他の望素塩基例えばキニジン、レゾキン、ベンジダミン等による妨害は、キニーネによると同程度である。

#### 例1

伊紙〔シュライヒャ・アンド・シュル (Schleicher & Schüll) 2316〕を順次に次の2溶液で含浸し、その都度60℃で乾燥させる：

#### 溶液1

クエン酸・1水和物 20g  
アンモニア（25%水溶液） 約10ml  
蒸留水 全量100ml  
溶液を4.1のpH値に調節する。

#### 溶液2

3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフエ  
ノール-3, 4, 5, 6-テトラブ  
ロムスルホフタレイン（pK=3.9） 50mg  
ポリプロピレングリコール（平均分子  
量1200）〔ポリグリコール  
（Polyglykol）P1200®〕 2g  
メタノール 全量100ml  
試験紙は正常尿と反応して黄色を示し、アルブ  
ミン含有尿と反応して増加性強度の緑色～青緑  
色を示す。

キニーネ約100mgを含有する尿では、  
アルブミン5mgを含有する尿と同様な緑色を示す。

同様な組成であるが、ポリプロピレングリコ

ールを含まない試験紙は正常尿と反応して緑色を示す。アルブミン5mgの緑色呈色は、その陰性呈色と確実に区別はできない。従つて、アルブミン25mgの反応と比較し、キニーネ約25mgは、既にこの蛋白質量を偽らせる。

市販の迅速試験の際に、キニーネ2～5mgは既にアルブミン5mgの存在を偽らせる。

#### 例2

伊紙（シュライヒャ・アンド・シュル 2316）を順次に次の2溶液で含浸し、60℃で乾燥させる。

#### 溶液1

クエン酸・1水和物 20g  
アンモニア（25%水溶液） 約6ml  
蒸留水 全量100ml

この溶液を3.1のpH値に調節する。

#### 溶液2

3', 3'', 5', 5'', 3, 4, 5, 6-  
オクタブロムフェノールスルホフタ  
レイン（テトラブロムフェノールブ

ルー、 $pK=3.6$ ) 50 mg  
 ポリプロピレングリコール (平均分子量 2000)  
 (ポリグリコール 2000®) 1 g  
 ノニルフエノール (オキシエチレン基 1~2 個でエーテル化) [アンタロックス (Antarox) CO 210®] 0.4 g  
 メタノール 全量 100 ml

この双方の溶液に半量の溶剤を加え、含浸の前に濃縮することができる。

試験紙は正常尿と反応して黄色を示し、アルブミン含有尿と反応して増加性強度の緑色を示す。

キニーネ約 50 mg を含有する尿は、アルブミン 5 mg を有する尿と同じ緑色を示す。

同様な組成であるが、ポリプロピレングリコールを有しない試験紙は、正常尿と反応して弱い緑色を示す。

キニーネ約 10 mg は、この試験紙でアルブミン 5 mg と偽らせる。

オキシエーテル基 1~2 個でエーテル化されたノニルフエノール (アンタロックス CO 210) の代わりに、オキシエチレン基 2 個でエーテル化されたヤシ油アルコール [ゲナポール (genapol) CO 20 (R)] 0.4 g 又はオキシエチレン基 4 個でエーテル化されたトリブチルフエノール 0.2 g を用いて、実際に同じ試験紙が得られる。

## 例 3

戸紙 (シュライヒア・アンド・シュル 2316) を、クエン酸二水素ナトリウム 15 % 水溶液 ( $pH 3.5$ ) で前含浸させ、60°C で乾燥させる。次の組成の溶液で後含浸させ、その後、その温度 60°C で乾燥させる：

a) 3', 3'', 5', 5'', 3, 4, 5, 6  
 - オクタクロルフエノールスルホフタレイン 50 mg  
 第 1 表によるポリプロピレングリコール 1 g  
 メタノール 全量 100 ml

この試験紙の特性は、本質的に例 1 のそれと同じである。

b) 3', 3'' - ジブロム - 5', 5'' - ジクロルフエノール - 3, 5, 6 - テトラクロルスルホフタレイン 50 mg  
 デスモフェン 7200 1 g  
 (Desmophen 7200®)  
 メタノール 全量 100 ml

この試験紙の特性は、実質的に例 2 のそれと同じである。

c) 3', 3'', 5', 5'' - テトラブロムフエノール - 3, 4, 5, 6 - テトラクロルスルホフタレイン 50 mg  
 デスモフェン 7200® 1 g  
 メタノール 全量 100 ml

この試験紙の特性は、実質的に例 2 のそれと同じである。

第 1 表

市販名	化学組成 (製造者の説明による)	平均分子量	ヒドロキシ数
ポリグリコール P400®	線状ポリプロピレングリコール	4000	
デスモフェン 7200®	エチレンオキシド基で変性された分枝ポリプロピレングリコール	3800	約 42
デスモフェン 7100®	エチレンオキシド基で変性された分枝ポリプロピレングリコール	3100	約 42
デスモフェン 3800®	部分分枝ポリプロピレングリコール	3500	約 46
デスモフェン 3400®	エチレンオキシドで変性された分枝ポリプロピレングリコール	3000	約 56
プラコール (Pluracol) TPE 6542®	トリメチロールプロパンを基礎とし、エチレンオキサイドで変性されたポリプロピレングリコール	6300	約 27
プラコール TP 2540®	トリメチロールプロパンを基礎とする分枝ポリプロピレングリコール	2600	約 64
プラコール MK 73®	グリセリンを基礎とする分枝ポリプロピレングリコール	3800	約 29

ブラコール トリメチロールプロパンを基 4500 約37  
MK 92 (B) 碱とする分枝ポリプロピレン  
グリコール

ブルニツク 10%までエチレンオキサイ 3800  
L 101 (B) ドで変性された環状ポリプロ  
(Pluronic ビレングリコール  
L 101)

## 例 4

紙 (シユライヒア・アンド・シユル 2316)  
に次の 2 溶液を順次に含浸させ、60°C で乾  
燥させる。

## 溶液 1

リンゴ酸 1.5 g  
6N 苛性ソーダ 約 1.6 ml  
ヒドロキシエチルセルロース  
[ナトロソル (Natrosol) 250 G (B)] 2 g  
蒸留水 全量 100 ml

この溶液を pH 3.5 に調節する。

## 溶液 2

テトラブロムフェノールブルー 0.6 g  
ポリグリコール P1200 (B) 3 g

する際に、3', 3''-ジブロムフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレインが  
得られ、これは氷酢酸から再結晶の後に、同様に酢酸 1 モルで結晶させる。融点 172~173°C。

## 例 6

3', 3''-ジブロムフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン

フェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン 4.9 g (0.01 モル) を氷酢酸 50 ml 中に溶かし、20°C で攪拌下に氷酢酸 50 ml 中の臭素 3.37 g の溶液 1.1 ml (=0.04 グラム原子) を滴加する。3 時間後攪拌し、生じる結晶を吸引し、氷酢酸から再結晶させる。3', 3''-ジブロムフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン (融点

173~174°C) 3.9 g (=5.5%) が得られ、1 モルを含有する化合物は結晶-氷酢酸 (分子量:

$C_{10}H_8Br_2Cl_4O_5S \cdot C_2H_4O_2 = 710.05$ ) を含有する。

## 例 7

クロロホルム

全量 100 ml

この試験紙の特性は実質的に例 2 のそれと同じである。

## 例 5

3', 3''-ジクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン

o-クロルフエノール 25.7 g (0.2 モル)

をテトラクロル-o-スルホ安息香酸無水物 45 g (0.14 モル) と混合し、塩化錫-(IV) 9 ml = 20.4 g を加え、攪拌下に油浴上で 120~130°C に 12 時間加熱する。その後、過剰のクロルフエノールを水蒸気と共に排除し、残分を 4N 炭酸ナトリウム溶液中に数回溶かし、塩酸で沈殿精製し最後に、氷酢酸から再結晶させる。赤色の 3', 3''-ジクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン 5.3 g (=4.7%) が得られ、これは酢酸 1 モルを含有し、融点 244~245°C を有する (分子量:  $C_{10}H_8Cl_4O_5S \cdot C_2H_4O_2 = 621.13$ )。

同様な方法で、o-ブロムフェノールを使用

3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラスルホフタレイン

3', 3''-ジブロムフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン 3.55 g (0.005 モル) を氷酢酸 50 ml 中に懸濁させる。

これに、攪拌下に氷酢酸 50 ml 中の塩素 0.94 g (0.025 グラム原子) の溶液を徐々に加える。数時間攪拌の後に、3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレインの無色結晶 (融点 265~268°C) 3.8 g (90.5%) が得られる。

この化合物は酢酸 2 モルを含有する。を有して (分子量  $C_{10}H_8Br_2Cl_4O_5S \cdot 2C_2H_4O_2 = 839.01$ )

同じ物質は、3', 3''-ジクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン (フェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレインの塩素化により製造、収率 60%) の臭素化によつても製造できる。

## 例 8

3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレイン  
 フェノール-3, 4, 5, 6-テトラブロム  
 スルホフタレイン 13.8 g (0.02 モル) を氷  
 酢酸 100 ml 中に懸濁させ、攪拌下に氷酢酸 30  
 ml 中の塩素 3.6 g (約 0.1 グラム原子) の溶  
 液を室温で添加する。数時間後攪拌し、生じた  
 塩かに褐色した結晶を吸引濾取する。酢酸/水  
 9:1 からの再結晶の後 3', 3'', 5', 5''-テ  
 トラクロルフエノール-3, 4, 5, 6-テ  
 トラブロムスルホフタレイン 11 g (= 58.3%)  
 ) が得られる。無色結晶 融点 203~204°C  
 (分解)

化合物は酢酸 2 モルと H<sub>2</sub>O 1 モルを有して  
 結晶する (C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S · 2CH<sub>3</sub>COOH · H<sub>2</sub>O の  
 分子量 = 945.9)。

同様な方法でフェノール-3, 4, 5, 6-  
 テトラクロルスルホフタレインから氷酢酸中で  
 の塩素化により 3', 3'', 5', 5''-テトラクロル  
 フェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルス

特開 昭52-78866(7)  
 ルホフタレイン (融点 277~278°C) が得  
 られる。化合物は、酢酸 1 モルを有して結晶す  
 る (C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S · C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> の分子量 = 690)  
 。

代理人 弁護士 ローランド・ゾンデル  
 (ほか 1 名)

## 第 1 頁の続き

⑦発明者 ヴォルフガング・ヴェルナー  
 ドイツ連邦共和国マンハイム・  
 フォーゲルシュタング・マイセ  
 ネル・ヴェーク 39  
 同 ハンス・ゲオルグ・ライ  
 ドイツ連邦共和国マンハイム・  
 ヴアルトホーフ・ヘルスフェル  
 ダーシュトラセ 18  
 同 ペーター・リークマン  
 ドイツ連邦共和国マンハイム・  
 ヴアルトホーフ・シュテゲル  
 ヴアルトヴェーク 10

## 手続補正書 (自発)

昭和 51 年 4 月 2 日

特許庁長官 殿

### 1. 事件の表示

昭和 51 年 特 許 願 第 27019 号

### 2. 発明の名称

オクタハロゲンフェノールスルホフタレイン、その製法、  
 それを含有する蛋白質検出用診断剤

### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 ベーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・  
 ベシュレンクテル・ハフツング

### 4. 代 理 人 〒100

住 所 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号  
 新東京ビルディング 電話 (216) 5031~5 番

氏 名 (0017) 弁護士 ローランド・ゾンデル

### 5. 補正により増加する発明数 0

### 6. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲及び発明の詳細な説明の欄

## 7. 補正の内容

- 1) 特許請求の範囲を別紙のように補正する:
- 2) 明細書15頁4行の「ポリグリコール2000®」を「ポリグリコールP2000®」と補正する。

じるフェノールスルホフタレインを塩素化もしくは臭素化することを特徴とする、オクタハロゲンフェノールスルホフタレインの製法

5. オクタハロゲンスルホフタレインから選択した指示薬を含有し、少なくとも1種の、水と混じらない線状又は分枝鎖のポリプロピレングリコール（これはなお他の低級オキシアルキレン基を有していてもよい）を含有することを特徴とする、蛋白誤差を有する pH-指示薬及び適当な緩衝物質で含浸されている吸収能のある担体よりなる、体液中の蛋白質を検出するための診断剤
6. 指示薬として3', 3'', 5', 5''-テトラクロロフェノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレインを含有する、特許請求の範囲5項記載の診断剤
7. 指示薬として3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロロフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロロスルホフタレインを含有する、特許請求の範囲5項記載の診断剤

## 2 特許請求の範囲

1. オクタハロゲンフェノールスルホフタレイン
2. 3', 3'', 5', 5''-テトラクロロフェノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレインである、特許請求の範囲1項記載のオクタハロゲンフェノールスルホフタレイン
3. 3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロロフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロロスルホフタレインである、特許請求の範囲1項記載のオクタハロゲンフェノールスルホフタレイン
4. 3', 3'', 5', 5''-テトラクロロフェノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレインもしくは3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロロフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロロスルホフタレインを製造するために、公知方法で、相応する無水テトラハロゲンベンゾールスルホカルボン酸とフェノール又は2-ハロゲンフェノールとを反応させ、生

8. 付加的に適当な湿潤剤、錯形成体、膨潤剤及び／又は粘稠化剤を含有する、特許請求の範囲5項記載の診断剤
9. 吸収性担体を差当り水からの緩衝物質で前含浸し、次いで残りの物質で有機溶剤から後含浸する、特許請求の範囲5項記載の診断剤の製法